



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

***“NUEVAS OPORTUNIDADES EN EL
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C:
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA”***

Autor: Javier Romero Dongil

Tutor: Mario García Gil

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE:

1.	RESUMEN.....	3
2.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3.	OBJETIVOS.....	6
4.	METODOLOGÍA.....	7
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6.	CONCLUSIONES.....	17
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

La infección por el Virus de la Hepatitis C constituye hoy en día un problema de salud pública, con una prevalencia cercana a los 190 millones de personas. El abordaje terapéutico de esta enfermedad se hace en base al genotipo viral que presente el paciente infectado y el grado de fibrosis hepática.

Se realiza una revisión bibliográfica a través de diversas fuentes de información durante el periodo comprendido entre Octubre de 2016 hasta Febrero de 2017 con el fin de describir los distintos tratamientos antivirales que se emplean en la actualidad.

Los nuevos antivirales de acción directa han supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de la hepatitis C respecto a las terapias anteriores, dado que ha permitido obtener tasas de respuesta cercanas al 100% con un bajo índice de reacciones adversas. Sin embargo, su impacto económico elevado impide que sean alcanzables para toda la población.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El VHC (Virus de la Hepatitis C) es un virus de ARN de cadena simple positiva, de unos 9.500 nucleótidos. Se considera el único representante del género *Hepacivirus*, perteneciente a la familia *Flaviviridae*.

Presenta una envuelta glicolipídica de doble capa y su genoma contiene una única pauta de lectura abierta (*Open Reading Frame, ORF*) que codifica para una poliproteína precursora flanqueada por dos regiones no codificantes (NC) en ambos extremos: 5' y 3'.¹

Esta poliproteína es procesada y da lugar a tres proteínas estructurales (core, E1, E2) y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). La proteína de core y las glicoproteínas de envuelta E1 y E2 son los principales

componentes del virión. Estas dos glicoproteínas están ancladas a una envoltura de doble capa lipídica derivada de la célula huésped, la cual envuelve a la nucleocápsida, compuesta de múltiples copias de la proteína del núcleo, y el ARN genómico.²

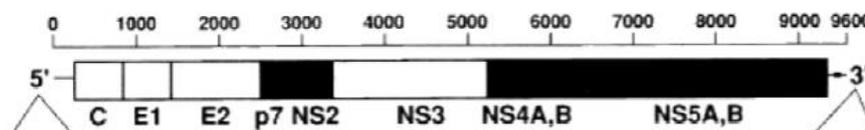


Figura 1. Organización genómica del virus de la hepatitis C.

Después de la entrada en la célula, el ARN viral se traduce en una poliproteína que se escinde durante y después de la traducción por ambas proteasas huésped y codificadas por virus en diez proteínas virales maduras, incluyendo una serie de proteínas no estructurales (NS).

Una de las proteasas virales implicadas en el procesamiento postraduccional es un complejo heterodimérico formado por las proteínas NS3 y NS4A (NS3/NS4A). NS3 posee actividad proteolítica, mientras que NS4 es una proteína de membrana que actúa como cofactor.

La síntesis de nuevo ARN viral se produce en un complejo de replicación altamente estructurado consistente en NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Esta última es una ARN polimerasa dependiente de ARN que es esencial para la replicación viral. NS5A tiene un papel presuntivo en la organización del complejo de replicación y en la regulación de la replicación. También participa en el ensamblaje de la partícula viral que se libera de la célula huésped.

La infección por el Virus C tiene una prevalencia a nivel mundial entre 130-185 millones de personas infectadas, la mayoría sin conocimiento de ello.

Se han descrito 7 genotipos virales distintos cuya prevalencia varía en función de la región geográfica. El genotipo 1 predomina en Europa y Estados Unidos, el genotipo 2 se encuentra en la región mediterránea, el genotipo 3 es más común en Extremo Oriente y Australia, el genotipo 4 en África y Oriente medio, el genotipo 5 en Sudáfrica, el genotipo 6 en Australia, Vietnam y Hong Kong, y finalmente el genotipo 7 ha sido hallado en Canadá, Bélgica y algunas zonas de África Central.³

Uno de los aspectos más importantes a la hora de abordar la prevención del contagio del VHC lo compone el estudio de las vías de transmisión. Según la Organización Mundial de la Salud, entre la población susceptible se encuentran: ⁴

- Usuarios de drogas por vía parenteral (67 %), así como aquellos usuarios de drogas intranasales.
- Personas en contacto con instrumental contaminado con sangre infectada.
- Transmisión madre-hijo presenta una prevalencia entre el 4 y el 8%.
- Personas cuya pareja está infectada.
- Personas que se realizan piercing o tatuajes.

La Hepatitis C puede cursar de forma aguda o crónica. Aproximadamente, entre un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, hablando entonces de una Hepatitis Aguda. Cuando esta infección perdura más de seis meses y se confirma la presencia en sangre del ARN-VHC, hablamos de hepatitis C crónica; es por eso que decimos que el otro 55-85% de las personas desarrollará la infección crónica, y de esas personas, el 15-30% evolucionará a una cirrosis hepática en un plazo de 20 años.⁵

Dado que la infección aguda por el VHC es generalmente asintomática o paucisintomática, pasa desapercibida frecuentemente, lo que dificulta su diagnóstico precoz, y por tanto el conocimiento real de su incidencia.

El diagnóstico se lleva a cabo mediante un test serológico y una determinación posterior de ARN viral (PCR).⁶

Antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una determinación cuantitativa del ARN para conocer la viremia basal, un marcador crucial para el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

Diagnosticada la hepatitis C crónica, deberá evaluarse la gravedad del daño hepático, un factor clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes. La biopsia hepática puede proporcionar información semicuantitativa sobre la cuantía y el patrón de distribución del colágeno en el hígado. La cuantía de colágeno hepático suele clasificarse utilizando la escala de fibrosis METAVIR que comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). La biopsia hepática no está exenta de complicaciones, por lo que existe otro método que se denomina elastografía

hepática (Fibroscan), la cual proporciona información instantánea sobre el grado de rigidez del hígado y permite diferenciar con exactitud los pacientes con probabilidad alta o baja de fibrosis avanzada o cirrosis.⁷

Una vez finalizado el tratamiento, se debe realizar un seguimiento de los pacientes determinando su carga viral. La RVS (“Respuesta Viroológica Sostenida”) medida a las 12 y 24 semanas una vez finalizado el tratamiento significa una carga viral indetectable, e indica la curación. La RFT (“Respuesta Final al Tratamiento”) indica que la carga viral es indetectable al final del tratamiento ⁸

Hasta agosto de 2014, los tratamientos aprobados para tratar la Hepatitis C en España eran:

- Biterapia con interferón más ribavirina para los genotipos 1, 2, 3, 4, 5, y 6.

- Triple Terapia (Interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa del VHC, antiviral de acción directa de primera generación: *Boceprevir/Telaprevir*). La triple terapia supuso un punto de inflexión importante ya que aumentaba considerablemente la efectividad de la terapia, pero a costa de bastantes efectos secundarios.

El 1 de agosto de 2014 se aprobó Simeprevir (Olysio®), inhibidor de la proteasa de segunda generación. Desde entonces se han ido comercializando otros antivirales de acción directa que han permitido combinaciones libres de interferón, lo que ha supuesto el verdadero avance en el tratamiento de la enfermedad. ⁹

OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este trabajo es describir las terapias empleadas en la actualidad para el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis C con antivirales de acción directa.

METODOLOGÍA

Se efectuó una revisión bibliográfica desde Octubre de 2016 hasta Febrero de 2017, seleccionando documentación relevante que diese respuesta a los objetivos planteados anteriormente.

Para ello se consultaron principalmente fuentes de información primarias, como artículos obtenidos a través de Internet y del Servicio Madrileño de Salud; fuentes de información secundarias tales como: “UpToDate”, “PubMed”, “MicroMedex”, guías terapéuticas provistas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Organización Mundial de la Salud (WHO).

Por último, se consultaron las fichas técnicas de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) y los informes de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad y Consumo y Política Social.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente existen tres grupos de antivirales de acción directa, diferenciados por sus mecanismos de acción:

- Inhibidores de la proteasa NS3/4A.
- Inhibidores de la proteína NS5A.
- Inhibidor de la “ARN-polimerasa dependiente de ARN NS5B”.

1. Inhibidores de la proteasa NS3/4A:

Se trata de inhibidores de la serin-proteasa NS3/4A, una enzima implicada en el procesamiento post-traducciona l y en la replicación del VHC. Además de su papel en el procesamiento viral, la proteasa NS3/4A bloquea la señalización del receptor de tipo

Toll mediada por TRIF y la señalización del gen 1 inducible por el ácido retinoico mediado por Cardif (RIG-1), lo que da lugar a la inducción de interferones y bloqueo de la eliminación del virus.

Existen dos clases de inhibidores de la proteasa NS3/4A:

- Inhibidores de primera generación: *Telaprevir* y *Boceprevir*.

Telaprevir y *boceprevir* fueron los primeros antivirales de acción directa disponibles para el tratamiento del VHC (genotipo 1) y se empleaban en combinación con interferón pegilado y ribavirina. Sin embargo, ambos fármacos fueron desplazados por los inhibidores de segunda generación debido a su compleja administración, importantes efectos adversos e interacciones con otros fármacos.^{10, 11}

- Inhibidores de segunda generación: *Grazoprevir*, *Paritaprevir*, *Simeprevir*.

Estos inhibidores presentan actividad sobre los genotipos virales 1 y 4. Aportan numerosos beneficios sobre la generación anterior, como efectos secundarios menos frecuentes y menos graves y pautas de dosificación más cómodas.¹²

Grazoprevir se encuentra disponible con una combinación de dosis fija con el inhibidor de la proteína NS5A *elbasvir*, comercializado como ZEPATIER®.

Paritaprevir se encuentra disponible con una combinación de dosis fija con *ombitasvir* y *ritonavir*, comercializado como VIEKIRAX®

Simeprevir (OLYSIO®) se emplea junto con otro antiviral de acción directa, el *sofosbuvir* (SOVALDI®).

Todas estas combinaciones de antivirales se describirán más adelante.

2. Inhibidores de la proteína NS5A.

Aunque el papel de la proteína NS5A es presuntivo en la organización del complejo de replicación y en la regulación de la replicación y no se conoce con certeza absoluta, se ha conseguido demostrar que los agentes que inhiben esta proteína son generalmente bastante potentes y eficaces a través de todos los genotipos. Sin embargo,

presentan una baja barrera genética y perfiles de toxicidad variables. Estos agentes reducen significativamente los niveles de ARN del VHC y aumentan la RVS.¹³

➤ *Ledipasvir* es un inhibidor NS5A disponible como parte de una combinación de dosis fija con *sofosbuvir*, conocido como HARVONI®:

HARVONI® fue autorizado el 15 de diciembre de 2014, contiene *Ledipasvir* (90 mg) y el inhibidor nucleosídico de la polimerasa *sofosbuvir* (400 mg). La posología del fármaco es de un comprimido al día.

Está indicado para pacientes con infección por el VHC con genotipos 1, 3 y 6, aunque en las guías de práctica clínica se recomiendan otras alternativas para el genotipo viral 3. La duración del tratamiento con Harvoni®, así como su administración solo o en combinación con ribavirina, dependen del genotipo del virus y del grado de fibrosis.

Harvoni® se investigó en tres estudios principales en los que participaron aproximadamente 2.000 pacientes infectados con el virus de la hepatitis C del genotipo viral 1 y que no presentaban cirrosis hepática. En los tres estudios, la variable principal de la eficacia fue el número de pacientes que alcanzaron RVS12. Los pacientes recibieron Harvoni®, con o sin ribavirina, durante 8, 12 o 24 semanas, según sus características. Entre un 94 % y un 99 % de los tratados en monoterapia obtuvieron RVS12. Los resultados de los estudios también demostraron que los pacientes con cirrosis compensada tenían más probabilidades de que el virus desapareciera cuando el tratamiento se ampliaba a 24 semanas. Los pacientes con infecciones resistentes a otros medicamentos antivíricos podrían también beneficiarse del tratamiento ampliado a 24 semanas. Se demostró el beneficio para los pacientes con genotipos 1, 4, 5 y 6, con o sin cirrosis y/o para los que se habían sometido a trasplante hepático.

En cuanto a los efectos adversos destacados en los estudios fueron astenia y cefalea. En relación con las interacciones, Harvoni® no debe administrarse junto con algunos antirretrovirales como el tenofovir, estatinas como la rosuvastatina o atorvastatina, antipsicóticos como la paliperidona, inmunosupresores como everolimus.¹⁴

El 27 de abril de 2015, la AEMPS publicó una nota de seguridad sobre Harvoni® en la que exponía el riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la

administración de Harvoni®, y la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.

En consecuencia, se instaba a no utilizar amiodarona junto con estas combinaciones frente a la hepatitis C, excepto si no era posible el uso de otras alternativas antiarrítmicas. En tal caso, se debería vigilar estrechamente a los pacientes, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.¹⁵

➤ *Ombitasvir* está disponible en combinación con el inhibidor de la proteasa *paritaprevir* y con *ritonavir*. Esta combinación está comercializada con el nombre de VIEKIRAX®.

VIEKIRAX® fue autorizado el 3 de febrero de 2015 en España. Está compuesto por *ombitasvir* (12,5 mg), *paritaprevir* (75 mg) y *ritonavir* (50 mg). Este último, aunque no actúa directamente contra el VHC bloquea la acción del CYP3A que degrada el *paritaprevir*. La inhibición del CYP3A reduce la velocidad con la que el *paritaprevir* se elimina del organismo, lo que permite que actúe contra el virus durante más tiempo. La dosis recomendada es de dos comprimidos una vez al día tomados con alimentos. *Viekirax®* se puede emplear solo o en combinación con *dasabuvir* (*EXVIERA®*) y *Ribavirina*.

Viekirax® está indicado frente a los genotipos 1a y 1b y el genotipo 4.

En seis estudios principales en los que participaron alrededor de 2.300 pacientes infectados con el virus de la hepatitis C, genotipos 1a y 1b, *Viekirax®* en combinación con *dasabuvir* (*EXVIERA®*) resultaron eficaces. Entre el 96 % y el 100 % de los pacientes sin fibrosis hepática lograron RVS12 (con o sin *ribavirina*). En el tratamiento con *Viekirax®* en combinación con *dasabuvir* y *ribavirina* se alcanzaron RVS12 entre el 93 % al 100 % de los pacientes con cirrosis hepática. En un séptimo estudio, los pacientes con cirrosis compensada infectados por el genotipo 1b se trataron con *Exviera®* y *Viekirax®* sin *ribavirina* y el 100 % de los pacientes lograron eliminar el virus de su sangre. *Viekirax®* demostró ser eficaz frente al genotipo 4 en un estudio adicional: cuando se administró con *ribavirina*, se alcanzaron RVS12 en 91 pacientes. Cuando *Viekirax®* se administró solo con *dasabuvir*, el 91 % de los pacientes alcanzó la RVS12.

Entre los efectos adversos más frecuentes de *Viekirax*® descritos en los estudios cuando se utiliza con *dasabuvir* y *ribavirina* destacan: insomnio, náuseas, prurito, astenia y fatiga.

Respecto a las interacciones, *Viekirax*® no debe utilizarse junto con fármacos antirretrovirales “inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos”, antipsicóticos, algunos antidepresivos como sertralina o trazodona, estatinas, inmunosupresores como everolimus, ni con antiarrítmicos como la amiodarona, anticoagulantes como ticagrelor o antihipertensivos como aliskireno.¹⁶

El 23 de diciembre de 2015, la AEMPS publicó una nota de seguridad donde se exponía el posible riesgo de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes a los que se les había administrado *Viekirax*®, sólo o en combinación con *Exviera*®.

En ella no se recomendaba el uso de *Viekirax*® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y permanece contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En caso de pacientes con cirrosis que comiencen tratamiento con *Viekirax*®, debería monitorizarse la función hepática, especialmente al inicio del tratamiento. Mientras que en aquellos pacientes en tratamiento en los que se produzca descompensación hepática clínicamente relevante, deberá suspenderse el tratamiento.¹⁷

➤ *Elbasvir* solo se encuentra disponible como una combinación con el inhibidor de la proteasa *grazoprevir*, conocido como *ZEPATIER*®:

Se encuentra comercializado y autorizado en España desde el 1 de septiembre de 2016. Se administra un comprimido al día durante 12 semanas, aunque la duración del tratamiento puede verse modificada según el genotipo del VHC.

Está indicado en pacientes infectados con los genotipos virales 1a, 1b y 4 del virus de la Hepatitis C que puedan tener o no cirrosis hepática compensada.

Se ha investigado *Zepatier*® con o sin ribavirina en ocho estudios en los que participaron unos 2.000 pacientes infectados con el virus de la hepatitis C de varios genotipos virales, sin insuficiencia hepática. En todos los estudios, la variable principal de la eficacia fue el número de pacientes con RVS12. Al examinar los resultados de los

estudios de forma conjunta, el 96% de los pacientes con el virus de genotipo 1b alcanzaron RVS12 con *Zepatier*®. Para los pacientes con el virus del genotipo 1a, el 93% de los pacientes que recibieron tratamiento con *Zepatier*® tuvieron un resultado negativo en comparación con el 95% que recibieron *Zepatier*® con ribavirina. Para los pacientes con el virus del genotipo 4, el 94% de los pacientes que recibieron tratamiento con *Zepatier*® dieron un resultado negativo en comparación con el 100% que recibieron *Zepatier*® y ribavirina.

Sin embargo, los datos disponibles en pacientes con el virus del genotipo 3 no fueron suficientes para apoyar el uso de *Zepatier*® para este genotipo. ¹⁸

➤ *Daclatasvir* (DAKLINZA®): se utiliza principalmente en combinación con *sofosbuvir*.

Se administra como una dosis oral de 60 mg una vez al día con o sin alimentos. Únicamente se emplea en combinación con otros antivirales de acción directa. Daklinza® utilizado en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) fue eficaz para alcanzar RFT en 211 adultos. Los pacientes del estudio estaban infectados con los genotipos 1, 2 o 3, y todos recibieron tratamiento durante un periodo de 12 o 24 semanas. La mayoría de los pacientes eran naïve, aunque algunos presentaban infección por el genotipo 1 resistente a las medicaciones habituales, consistentes en telaprevir o boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Alrededor del 99 % de los pacientes con infección por el genotipo 1, el 96 % de los pacientes con infección por el genotipo 2 y el 89 % de los pacientes con infección por el genotipo 3 alcanzaron RVS12 después de finalizar el tratamiento planificado para ellos. Otros estudios, en los que participaron pacientes infectados con el genotipo 4, indican que Daklinza® es también igual de eficaz que frente al genotipo 1.

Es un fármaco generalmente bien tolerado, cuyos efectos adversos más frecuentes reportados fueron cefalea, fatiga y náuseas. ^{19,20}

Sin embargo, se observó que existía interacción con los fármacos descritos a continuación, por lo que no se deben administrar de forma simultánea: antiarrítmicos como amiodarona, bloqueantes del canal de calcio y un elevado número de estatinas entre otros.

3. Inhibidores de la “ARN-polimerasa dependiente de ARN NS5B”.

NS5B es una ARN-polimerasa implicada en la posttraducción, necesaria para la replicación del VHC. La enzima presenta un sitio catalítico para la unión de nucleósidos y al menos otros cuatro sitios en los que un compuesto no nucleósido puede unirse y causar alteración alostérica. Existen dos clases de inhibidores de la polimerasa: análogos nucleósidos/ nucleótidos (NPI) y análogos no nucleósidos (NNPI). Mientras que los primeros se dirigen al sitio catalítico de NS5B dando lugar a la terminación de la cadena, los NNPI actúan como inhibidores alostéricos.

- *Inhibidores nucleosídicos de la polimerasa:* Estos fármacos van a activarse dentro del hepatocito a través de la fosforilación al nucleósido trifosfato, que compete con los nucleótidos, dando como resultado la terminación de la cadena durante la replicación del genoma viral. Presentan una eficacia bastante elevada en los seis genotipos y una muy alta barrera genética. Además, el sitio activo NS5B es relativamente intolerante a las sustituciones de aminoácidos, presentando como resultado que las mutaciones del sitio activo sean más propensas a deteriorar la actividad de la ARN polimerasa haciendo que el virus mutante sea más inestable que el virus de tipo salvaje.

- *Sofosbuvir (SOVALDI ®)* es el único agente de esta clase, se usa en varias combinaciones con otros antivirales, aunque se puede administrar solo junto con ribavirina en algún caso de genotipo viral 2 ó 3. Se administra en forma de comprimidos de 400 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.

No se demostraron reacciones adversas específicas para sofosbuvir. Aunque en los pacientes tratados con sofosbuvir junto con ribavirina se reportaron cefalea y fatiga principalmente.²¹

• *Inhibidores no nucleósidos de la polimerasa (NNPIs)*: Los cuatro sitios alostéricos que actúan como dianas para los inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa son los dominios 1 y 2 del pulgar y los dominios 1 y 2 de la palma. Este tipo de inhibidores van a ser menos potentes y más específicos frente a un genotipo (Los NNPIs en desarrollo clínico se han optimizado para el genotipo 1), presentan una barrera a la resistencia de baja a moderada y tienen un perfil de toxicidad variable.²²

Dentro de este tipo tenemos el *Dasabuvir (EXVIERA®)*, que se administra junto con otros antivirales de acción directa como *ombitasvir*, *paritaprevir* y junto a *ritonavir*.

Exviera® se administra en forma de comprimidos de 250 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche). Se emplea para los genotipos virales 1a y 1b en combinación con otros antivirales de acción directa, especialmente junto con *Viekirax®*.

Entre las reacciones adversas detectadas mas frecuentes en pacientes en tratamiento con Exviera® mas Viekirax® se apreciaron cefalea y fatiga.²³

Además de estos antivirales, existen otros que aunque están autorizados en España, todavía no se encuentran comercializados, como es el caso de *EPCLUSA®*:

Se trata de un medicamento compuesto por el inhibidor nucleosídico de la polimerasa *sofosbuvir* (400 mg) y el inhibidor de la proteína NS5A *velpatasvir* (100 mg) .

Epclusa®, al igual que el sofosbuvir es pangenotípico, es decir, activo frente a todos los genotipos del VHC. La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día durante 12 semanas. Se administra con *ribavirina* en pacientes con hepatopatía descompensada o con cirrosis hepática compensada e infectados con el genotipo 3 del virus de la hepatitis C.

Epclusa® se ha investigado en tres estudios principales, en los que participaron un total de 1.446 pacientes infectados con la hepatitis C (genotipos 1 a 6), cuyo hígado todavía podía funcionar correctamente, pero padeciendo algunos de ellos cirrosis

hepática compensada. En los tres estudios, la variable principal de la eficacia fue el número de pacientes con RVS12. Al examinar los resultados de los estudios de forma conjunta, el 98% de los pacientes que tomaron *Epclusa*® durante 12 semanas dieron RVS12. Se llevó a cabo un estudio adicional en 267 pacientes con Hepatitis C con cirrosis Child-Pugh clase B. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron el tratamiento con *Epclusa*® junto con *ribavirina* durante 12 semanas obtuvieron los mejores resultados, con un 94% de los pacientes con RVS12. Estos datos se compararon con el 84% de los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con *Epclusa*®.

No debe utilizarse junto con los siguientes fármacos, dado que pueden reducir los niveles de *sofosbuvir* y *velpatasvir* en sangre y, por lo tanto, reducir su eficacia: rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína e hipérico.²⁴

Por lo tanto, El tratamiento de la infección por el Virus de la Hepatitis C ha de hacerse en base al genotipo del virus que presente el paciente y el grado de fibrosis hepática.

Las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis se detallan en la **Tabla 1**, incluyendo los pacientes naïve (aquellos que no han tenido tratamiento antiviral previo) y aquellos en los que falló el tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina:

Estas recomendaciones también serían aplicables a aquellos pacientes que presentan cirrosis compensada (Child-Pugh A), salvo²⁵.

- Pacientes con genotipo 1A, en tratamiento con *Exviera*®/*Viekirax*®, que se ampliaría a 24 semanas con ribavirina.

- Pacientes con genotipo 1B, tanto naïve como pacientes previamente tratados, se deberán tratar con *Harvoni*® o bien *Exviera*®/*Viekirax*®, ambos 12 semanas sin ribavirina.

- Pacientes con genotipo 3 naïve se tratarán igual que los pacientes ya tratados. Sin embargo, aquellos en los que se empleen *Sovaldi*®/*Daklinza*® deberá ampliarse el tratamiento hasta las 24 semanas.

Pacientes	SOFOBUVIR/LEDIPASVIR	SOFOBUVIR/VELPATASVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR Y DASABUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR Y RITONAVIR	GRAZOPREVIR/ELBASVIR	SOFOBUVIR Y DACLATASVIR	SOFOBUVIR Y SIMEPREVIR
Genotipo 1a	Pacientes naïve: 8-12 sem sin RBV Pacientes ya tratados: 12-24 sem. sin RBV	12 sem. sin RBV	12 sem. con RBV	NO	ARN-VHC: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 800.000 U/mL²: 12 sem sin RBV • > 800.000 U/mL²: 16 sem con RBV 	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	NO
Genotipo 1b	Naïve: 8-12 sem sin RBV Tratados: 12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	Naïve: 8-12 sem sin RBV Tratados: 12 sem sin RBV	NO	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	NO
Genotipo 2	NO	12 sem sin RBV	NO	NO	NO	12 sem sin RBV	NO
Genotipo 3	NO	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	NO	NO	NO	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	NO
Genotipo 4	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	12 sem sin RBV	NO	12 sem sin RBV	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: ARN-VHC: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 800.000 U/mL²: 12 sem sin RBV • > 800.000 U/mL²: 16 sem con RBV 	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV
Genotipo 5 o 6	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	12 sem sin RBV	NO	NO	NO	Naïve: 12 sem sin RBV Tratados: 12 sem con RBV; 24 sem sin RBV	NO

Tabla 1. Recomendaciones en el tratamiento de pacientes con Hepatitis C crónica sin cirrosis, incluyendo tratamiento de pacientes naïve y pacientes en los que ha fallado la biterapia con Ribavirina e Interferón.²⁵

CONCLUSIONES

Los nuevos antivirales de acción directa han supuesto una nueva oportunidad en el tratamiento de los pacientes infectados con el Virus de la Hepatitis C dado que han demostrado ser más eficaces y seguros que los tratamientos anteriores.

Gracias al empleo de estas combinaciones de antivirales se han conseguido alcanzar tasas de respuesta cercanas al cien por cien en muchos casos, por lo que podemos hablar de curación.

La eliminación del interferón inyectable de los tratamientos de la hepatitis C ha supuesto una mejora debido a la prolongada duración del tratamiento, la compleja administración y a los efectos adversos que presentaba. Otro de los beneficios de estos antivirales de acción directa ha sido la eliminación de la ribavirina de muchos de los tratamientos, cuyo principal efecto adverso que produce es la anemia.

Los nuevos tratamientos han resultado ser más cómodos para el paciente al requerir pautas de dosificación más sencillas que los tratamientos anteriores. Sin embargo, su elevado impacto económico hace que no sean accesibles para todas las personas, sobre todo en países en vías de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA:

¹Guarner, C. y Enríquez, J. *Avances en Patología Digestiva 4: HEPATITIS C*. Colección: *Avances en patología digestiva*. Barcelona: MARGE MEDICA BOOKS, 1ª Edición, 2008.

²Manzanares Ibanez, Monica - *ESTUDIO DE GENETICA DEL VIRUS DE LA*

<http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/view/37329/36129>

³EASL, *EASL: Clinical Practical Guidelines: Management of the Hepatitis C virus infection*; *J Hepatol* [Internet]. 2014; Volumen 60: páginas 392-420

⁴ World Health Organization. (2017). *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. [online] Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/> [Accessed 2 Jan. 2017].

⁵ World Health Organization. (2017). *HIV and hepatitis coinfections*. [online] Available at: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/> [Accessed 4 Jan. 2017].

⁶ *Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud*. Mayo 2015, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Gobierno de España.

⁷ Martínez-Rebollar M, et al. *Estado actual de la hepatitis aguda C*. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2011; 29 (3):210–215

⁸ *Hepatitis - Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis*. (2016). *Resultados posibles en el tratamiento contra la Hepatitis C - Hepatitis - Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis*. [online] Available at: <http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/resultados-tratamiento-hepatitis-c/> [Accessed 7 Dec. 2016].

⁹ *Hepatitis - Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis*. (2017). *Nuevos fármacos y nuevas estrategias para el tratamiento de la hepatitis C - Hepatitis - Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis*. [online] Available at: <http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/nuevas-estrategias-investigacion-nuevos-farmacos-contra-hepatitis-c/> [Accessed 9 Jan. 2017].

¹⁰ US Food and Drug Administration. *Approval of Victrelis (boceprevir) a direct acting antiviral drug (DAA) to treat hepatitis C virus (HCV)*. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/ucm255413>. (Accessed on August 1, 2013).

¹¹ US Food and Drug Administration. *Approval of Incivek (telaprevir) a direct*

¹² Hunt, D, Pockros, PJ. What are the promising new therapies in the field of chronic hepatitis C after the first-generation direct-acting antivirals? *Curr. Gastroenterol* 2013; 15:303.

¹³ Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465:96.

¹⁴ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica HARVONI. [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf [Accessed 10 Nov. 2016].

¹⁵ AEMPS, (2015). Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de Harvoni, o Sovaldi más Daklinza, con amiodarona. [online] Available at: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.pdf [Accessed 7 Dec. 2016].

¹⁶ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica VIEKIRAX. [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf [Accessed 12 Nov. 2016].

¹⁷ AEMPS (2015). Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de Viekirax. [online] Available at: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_13-insuficiencia-hepatica-viekirax.pdf [Accessed 10 Dec. 2016].

¹⁸ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica ZEPATIER. [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf [Accessed 12 Nov. 2016].

¹⁹ Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370:211.

²⁰Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95:78.

²¹Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica SOVALDI [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Accessed 22 Dic. 2016].

²² Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica EPCLUSA [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf [Accessed 20 Dic. 2016].

²³ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica EXVIERA [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Accessed 20 Dic. 2016].

²⁴ Pawlotsky, J., Negro, F., Aghemo, A., Back, D., Dusheiko, G., Forns, X., Puoti, M. and Sarrazin, C. (2016). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. [online] EASL: Journal of Hepatology. Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf> [Accessed 14 Dec. 2016].

²⁵EASL The home of hepatology. (2016). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. [online] Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf> [Accessed 8 Jan. 2017].